

# 慢性覚醒犬における抗狭心症薬の作用機序の研究

著者	橋本 賢治
発行年	1991-03-23
URL	<a href="http://hdl.handle.net/10422/1806">http://hdl.handle.net/10422/1806</a>

氏名・(本籍)	橋 本 賢 治 (滋賀県)
学 位 の 種 類	医学博士
学 位 記 番 号	論医博第 79 号
学位授与の要件	学位規則第 5 条第 2 項該当
学位授与年月日	平成 3 年 3 月 23 日
学位論文題目	慢性覚醒犬における抗狭心症薬の作用機序の研究 1. Coronary Effects of Nicorandil in Comparison with Nitroglycerin in Chronic Conscious Dogs (覚醒犬における Nicorandil の冠循環に対する作用 - Nitroglycerin との比較 -) 2. Left Ventricular Effects of Nicorandil in Comparison with Nitroglycerin in Chronic Conscious Dogs (覚醒犬における Nicorandil の左室血行動態に対する作用 - Nitroglycerin との比較 -)

  

審 査 委 員	主査 教授	戸 田 昇
	副査 教授	木之下 正彦
	副査 教授	森 渥 視

## 論 文 内 容 要 旨

### 〔目 的〕

抗狭心症薬の奏効機序は主として、心筋酸素需要の抑制と、虚血部への血流を改善することの 2 つが考えられる。Nicorandil は、亜硝酸薬としての作用と、 $K^+$ チャンネル開口薬としての作用を持つ新しい抗狭心症薬である。慢性覚醒犬を用いて、Nicorandil (以下 SG) の冠循環と左室血行動態に対する作用を Nitroglycerin (以下 NTG) と比較し、SG の抗狭心症作用の機序を検討した。

### 〔方 法〕

〔実験 1〕雑種成犬 10 頭に、心外膜冠動脈径と、冠血流を測定するため、左回旋枝に超音波クリスタルおよび電磁流量計を取りつけ、術後 1 週間目より覚醒状態で SG  $0.2mg/kg$  および NTG  $15 \mu g/kg$  静脈内投与をおこない、それぞれの効果を比較検討した。〔実験 2〕雑種成犬 8

頭に、心外膜冠動脈径と冠血流量を測定するため左回旋枝に超音波クリスタルおよび電磁流量計を装着した。術後1週間目より覚醒状態でSG 0.5、1、2.5、5、10、25、50、100  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ を静脈内持続点滴し心外膜冠動脈径、冠血流量、冠血管抵抗、平均大動脈圧を測定した。また高速液体クロマトグラフにて、SGの血中濃度を測定した。〔実験3〕雑種成犬9頭を用い、上行大動脈および左室内にTygonカテーテルを挿入し、心拍数、大動脈圧、左室圧、左室 $\text{dp}/\text{dt}$ を測定した。また、左室内面に、一對の超音波クリスタルを装着し、左室内径を測定した。術後、1週間目より、覚醒下で、SG 0.2 $\text{mg}/\text{kg}$ 、NTG 15  $\mu\text{g}/\text{kg}$  静脈内投与しその効果を比較した。

### 〔結果〕

〔実験1〕心外膜冠動脈径に対して、SGおよびNTGはそれぞれ3.3%、4.1%の拡張を示した。両剤による拡張率には有意差をみとめなかったが拡張作用の持続時間はSGのほうがNTGより長かった(30 vs 10 min)。冠血流量に対して、SGはNTGより増加作用が強く(150% vs 100%、 $P < 0.01$ )、作用持続時間もSGがNTGより長かった。

〔実験2〕心外膜冠動脈径は2.5  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ で $3.4 \pm 1\%$ と有意( $P < 0.05$ )な拡張を示し、25  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ で、 $5.2 \pm 0.5\%$  ( $P < 0.01$ )の拡張に達し、以後ほぼ定常状態となった。冠血流量は5  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ までは有意な変化なく、10  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ にて、 $30.5 \pm 12.3\%$  ( $P < 0.05$ )の増加を示し、以後、用量依存的に増加し100  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ では、 $160.1 \pm 31.5\%$  ( $P < 0.01$ )の増加を示した。平均大動脈圧は、2.5  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ にて、 $9.8 \pm 1.4\%$  ( $P < 0.01$ )の減少を示し、以後、用量依存的に減少し、100  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ では、 $38.5 \pm 6.5\%$ 減少した。冠血管抵抗は5  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ までは有意な変化なく10  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ では、 $29.5 \pm 9\%$  ( $P < 0.05$ )の減少を示し、以後、用量依存的に減少し、100  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ では $79.3 \pm 0.3\%$  ( $P < 0.01$ )減少した。SGの血中濃度は、0.5、1、2.5、5、10、25、50、100  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ の投与で、それぞれ、 $14.0 \pm 4$ 、 $30.5 \pm 7.2$ 、 $44.9 \pm 9.7$ 、 $105.6 \pm 24.5$ 、 $270.9 \pm 56.4$ 、 $789 \pm 128.5$ 、 $1732.6 \pm 262.3$ 、 $4136.3 \pm 190.4\text{ng}/\text{ml}$ であった。

〔実験3〕平均大動脈圧は、SGおよびNTGで、それぞれ $20.1 \pm 3.1\%$ 、 $21.6 \pm 2.8\%$ の低下を示し、左室圧は、両剤で $11.3 \pm 0.5\%$ 、 $10.5 \pm 11.6\%$ の低下を示した。左室 $\text{max dp}/\text{dt}$ は、両剤ともに、有意な変化はなかった。左室壁短縮率(Fractional shortening)は、両剤で、有意の増加を認めたが、SGはNTGより、大きな増加を示した( $20.0 \pm 3.0\%$  vs  $10.2 \pm 2.3\%$   $P < 0.01$ )。SGおよびNTGは、左室拡張末期径を減少させた( $6.5 \pm 1.5\%$  vs  $12.6 \pm 2.6\%$   $P < 0.01$ )。

### 〔考察〕

心外膜冠動脈に対して、SGはNTGとほぼ同程度の拡張作用を示した。またSGの作用はNTGよりも長く持続し、臨床面で、利点となり得ると考えられる。一方、冠動脈抵抗血管に対し

ては両剤は異なった作用を示した。NTGが、一過性の冠血流の増加しか示さなかったのに対しSGはより強く、持続性のある冠血流増加を示した。このSGによる冠血流増加すなわち冠動脈抵抗血管拡張作用は、おそらくNTGにはないSG独自の作用すなわちK<sup>+</sup>チャンネル開口薬としての作用によると考えられる。SGの持続注入にて心外膜冠動脈は、低用量 (2.5  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ) より有意に拡張したが、冠血流量、冠血管抵抗の有意な変化には、中用量 (10  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ) 以上が必要であった。臨床的にSGの有効血中濃度とされる 100ng/ml 前後の投与量 (5  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ) では、心外膜冠動脈径のみ有意な拡張を示し、冠血流量、冠血管抵抗には有意な変化を示さない。従って、SGは 100ng/ml 前後の低濃度ではニトロ基による心外膜冠動脈拡張により、またそれ以上の高濃度では、それ以外の作用機序 (K<sup>+</sup>チャンネル開口) により、冠動脈抵抗血管を拡張すると考えられる。

SGの左室前負荷に対する作用は、増加あるいは減少と、報告者により結果が異なる。これらの相反する結果は、実験方法や麻酔の影響や実験の方法のちがいによると考えられる。そこで今回、麻酔や手術の影響を除外するため慢性覚醒犬を用いて行った。慢性覚醒犬において、SGは左室拡張末期径を減少させ、NTGと同様に左室前負荷を減少させると考えられる。また、SGは左室圧、平均大動脈圧を低下させ、左室後負荷を軽減すると考えられる。

#### 〔結 論〕

SGは、低用量における心外膜冠動脈拡張作用と高用量における冠動脈抵抗血管拡張作用による心筋虚血部への血流増加、および左室前負荷、後負荷の軽減による心筋酸素消費量の抑制により抗狭心症作用を示す。

### 学位論文審査の結果の要旨

本研究は覚醒犬を用いてニコランジルの冠循環と左心室血行動態に対する作用をニトログリセリンと比較し、ニコランジルの抗狭心症作用の機序の検討を試みたものである。

心外膜冠動脈径と冠血流量測定のため、雑種成犬の左回旋枝に超音波クリスタルおよび電磁流量計をとりつけ、ニコランジル 0.2mg/kg およびニトログリセリン 15  $\mu\text{g}/\text{kg}$  を静脈内に投与して冠循環への効果を比較検討した。また、ニコランジルを持続点滴し、投与量、血中濃度と冠循環への作用の関係を調べた。他方、左心室内径を測定するために左心室内面に一對の超音波クリスタルを装着し、ニコランジル 0.2mg/kg およびニトログリセリン 15  $\mu\text{g}/\text{kg}$  静脈内投与の左心室血行動態への効果を比較した。麻酔と手術の影響を取り除くため、すべての測定は術後1週間目より覚醒状態で行った。

心外膜冠動脈は両薬物によって同程度に拡張したが、作用の持続はニコランジルの方が長かった。また、ニトログリセリンの冠血流量増加作用が一過性であったのに対し、ニコランジルの作

用は持続性であった。

ニコランジルの低用量 ( $2.5 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ) 持続点滴投与によって心外膜冠動脈は有意に拡張したが、冠血流量と冠血管抵抗の有意な変化には、より大量 ( $10 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ) を必要とした。ニコランジルはまた、拡張末期の左心室径を減少して左心室前負荷を軽減し、左心室圧と平均大動脈圧を低下して左心室後負荷を軽減した。以上の結果より、ニコランジルは低用量における心外膜冠動脈拡張作用と、高用量における冠動脈抵抗血管拡張作用による心筋虚血部への血流増加、および左心室への前負荷と後負荷の軽減による心筋酸素消費量の抑制により抗狭心症作用を示すことが結論される。

本研究は覚醒犬を用いて、ニコランジル持続投与の用量、血中濃度と冠循環作用との関係、ならびに左心室血行動態に対する作用を検討し、ニコランジルの抗狭心症作用の機序を明らかにした興味あるものである。臨床応用上の意義も大きく、学位論文として価値あるものと認められる。